



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

CEH och pyometra hos tik

Stina Wallander

*Uppsala
2018*

CEH och pyometra hos tik

CEH and pyometra in the bitch

Stina Wallander

Handledare: Fredrik Södersten, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Maria Löfgren, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:82

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: cystisk endometriehyperplasi, CEH, pyometra, tik

Keywords: cystic endometrial hyperplasia, CEH, pyometra, bitch

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	4
Bakgrund.....	4
Anatomi – Tikens inre genitalier	4
Fysiologi – Brunstcykeln	5
Litteraturöversikt.....	6
Cystisk endometriehyperplasi – CEH	6
Pyometra	7
Indelningar	9
Progesteron- och östrogenreceptorer	10
Akutfasproteiner och prostaglandinmetaboliter	10
Blodflöde och storlek	11
Diskussion.....	11
Cystisk endometriehyperplasi - CEH.....	11
Pyometra	12
Likheter	12
Skillnader	13
Komplex eller inte.....	14
Slutsats	14
Litteraturförteckning	16

SAMMANFATTNING

Cystisk endometriehyperplasi (CEH) och pyometra är vanligt förekommande sjukdomar hos äldre tikar. CEH är oftast symptomlös och karaktäriseras av cystiskt dilaterade körtlar i uterus endometrium och ökad mucusproduktion. Orsaken har argumenterats i tidigare forskning vara ett onormalt stort svar på progesteronutsöndringen som sker i samband med lutealfasen i tikens brunstcykel. Pyometra är en allvarlig lesion där uterus endometrium är infekterat av bakterier, vilket skapar en produktion av var som kan fylla uterus lumen. Den vanligast förekommande bakterien vid pyometra är *Escherichia coli* (*E. coli*) från tikens normalflora. För att uterus ska bli infekterad krävs att den har sänkt immunförsvar.

På 50-talet beskrevs sjukdomarna av Dow som under CEH-pyometrakomplexet. Studien visade histologiska likheter och argumenterade för att pyometra kan utvecklas från CEH då det senare tillståndet sänker immunförsvaret lokalt samt skapar en gynnsam miljö för bakterier i uterus. Komplexet är något som refereras till än idag, men senare studier har granskat om en uppdelning behövs och hur den då skulle se ut. I början av 2000-talet publicerades en studie som argumenterade för att en klinisk aspekt, i kombination med den histologiska, bör finnas med vid en indelning av begreppen. Studien presenterade en uppdelning där CEH-mucometra bildade en grupp eftersom dessa inte har några histologiska tecken på inflammation. Den andra gruppen utgjordes av endometrit-pyometra, där inflammation och kliniska tecken alltid syntes.

Den främsta motiveringen för en uppdelning av komplexet är för att underlätta korrekt diagnostisering i klinisk verksamhet. Den vanligaste diagnostiseringsmetoden är bilddiagnostik, vilket kan medföra svårigheter i att skilja en uterus som är fylld med mucus (CEH-mucometra) eller av var (pyometra). Då allvarlighetsgraden i de båda tillstånden skiljer sig markant åt är detta utav intresse. I denna uppsats diskuteras studier som sökt sätt att kunna skilja dem åt med hjälp av mätning av bland annat CRP och PGFM i blod, blodflöde till uterus och storlek av uterus.

Gällande patogenesen hos CEH och pyometra finns fortfarande många oklarheter, bland annat den hormonella och bakteriella faktorn. Det finns fler likheter mellan de båda sjukdomarna, där den histologiska bilden, åldern på de drabbade tikarna och att utvecklingen tycks ske vid samma tid i brunstcykeln är de som främst diskuteras mest i denna uppsats. Även skillnader som den kliniska bilden och den bakteriella infektionen diskuteras.

Uppsatsens syfte är att reda ut sambandet mellan CEH och pyometra. Frågeställningarna som leder den här uppsatsen är: Hur ser relationen mellan CEH och pyometra ut? Vad motiverar en uppdelning av CEH-pyometra komplexet? Slutsatser som dras är att detta trots mycket forskning fortfarande är otydligt. Det skulle behövas fler studier om patogeneserna hos de båda tillstånden var för sig för att sedan kunna ta reda på om/hur de hänger ihop. Det behövs mer forskning på området.

SUMMARY

Cystic endometrial hyperplasia (CEH) and pyometra are common lesions of the intact older bitch. CEH develops during the luteal phase of the estrus cycle. An abnormal reaction to the progesterone released causes cystic hyperplasia of the endometrial glands and an increased secretion of mucus into the uterine lumen. Pyometra is believed to develop when a bacterial infection occurs during the luteal phase and proliferates in the endometrium of the uterus, causing secretion of pus which fills the uterine lumen.

These two lesions have been presented together in the CEH-pyometra complex by Dow in the 1950:s. The theory is that CEH, which lowers the immune defense and increases the mucus secretion in the uterus, creates a friendly environment for bacteria to infect the endometrium, creating a pyometra. To describe CEH and pyometra as a complex has been questioned in more recent studies since it has been established that CEH is not seen in every pyometra-case. CEH can also exist without ever developing into a pyometra. Later studies have therefore suggested a division of the complex based more on the clinical signs which resulted in CEH-mucometra and endometritis-pyometra as two separate groups.

Recent studies motivate that a clinically adapted way to differentiate a CEH-mucometra from a pyometra is of great importance since the severity between the two greatly differs, pyometra being potentially life-threatening. Studies presented in this essay have researched the use of measuring CRP and PGFM, blood flow and size of the uterus as a way of differentiate the one from the other.

Regarding the pathogenesis of CEH and pyometra there still are no clear answers. The hormonal and bacterial factors are still not completely understood. The lesions share several aspects, such as the histological picture, the age of the affected bitches and that they both seem to develop during the luteal phase of the estrus cycle. What differentiates them are the clinical signs and the bacterial infection of the pyometra.

The aim of this essay is to analyze the connection between CEH and pyometra. The research questions to be answered are: How is the correlation between CEH and pyometra? What motivates a disconnection of the CEH-pyometra complex? They will be discussed based on the literature and previous research presented in the essay. The conclusions drawn are that since the pathogenesis and etiology of both CEH and pyometra is still unclear, it is hard to come up with a straight answer on how they are linked together. The subject needs to be further studied.

INLEDNING

Livmoderinflammationer är en av de vanligaste anledningarna till att hundägare besöker veterinären enligt en undersökning från Agria (2002). På 50-talet beskrevs de sjukdomsprocesserna under Cystisk endometriehyperplasi (CEH)-pyometra komplexet (Dow, 1958).

CEH är ett tillstånd hos äldre tikar (Moxon *et al.*, 2016) där det utvecklas ett onormalt antal, cystiskt dilaterade och mucusutsöndrande körtlar i uterusväggen (Cox, 1970; Schlafer & Foster, 2016). Detta tillstånd är som regel symptomfritt och infektioner ses sällan i uterus (Fransson *et al.*, 2004).

Vid pyometra blir uterus bakteriellt infekterad och uteruslumen fylls med var (Schlafer & Foster, 2016). Den vanligast förekommande bakterien är *Escherichia coli* (*E. coli*) (Fransson *et al.*, 1997). Pyometra har visat sig kunna utvecklas från CEH eftersom CEH gör uterus mer infektiöskänslig (Dow, 1958). Att det alltid skulle vara fallet finns det emellertid inte entydiga bevis för och CEH kan förekomma utan att utvecklas till en pyometra (De Bosschere *et al.*, 2001).

Kliniskt kan det vara svårt att skilja CEH och pyometra åt då den ökade mucusutsöndringen i CEH kan fylla uterus med mucus likt varet som bildas vid en pyometra. Vid bildiagnostik kan dessa två vara svåra att åtskilja (Fransson *et al.*, 2004). På grund av detta har flera studier argumenterat för vikten av att ta fram nya och säkrare metoder för att diagnosticera dem kliniskt då allvarlighetsgraden för tiken varierar kraftigt beroende om det är en CEH eller en pyometra. Det är också en anledning till att diskussioner kring en ny uppdelning av komplexet har förts (De Bosschere *et al.*, 2001).

Syftet med den här litteraturstudien är att reda ut sambandet mellan CEH och pyometra. Uppsatsen ämnar svara på följande frågeställningar: Hur ser relationen mellan CEH och pyometra ut? Vad motiverar en uppdelning av CEH-pyometra komplexet?

För att kunna besvara frågeställningarna kommer de två sjukdomarna CEH och pyometra presenteras var för sig. För ökad förståelse för sjukdomarna presenteras kort först uterus anatomi och tikens brunstcykel. För att förstå relationen mellan sjukdomarna presenteras studier som tar upp frågor kring kategorisering och indelningar. Utifrån detta förs i denna uppsats en diskussion kring syftet och frågeställningen.

Avgränsningar har krävts för att uppsatsen ska uppfylla kriterierna. Pyometra har inte beskrivits i både sin akuta och kroniska form med anledning av att de studier som tagits del av mestadels har utgått från den akuta formen. Hydrometra har nämnts, men ej presenterats mer då mucometra har varit en mer central del i de studier som lästs. Dessa två aspekter vore intressant att titta närmare på då de ger ytterligare dimensioner i komplexiteten kring detta ämne, men det fanns inget utrymme för det i denna uppsats.

MATERIAL OCH METODER

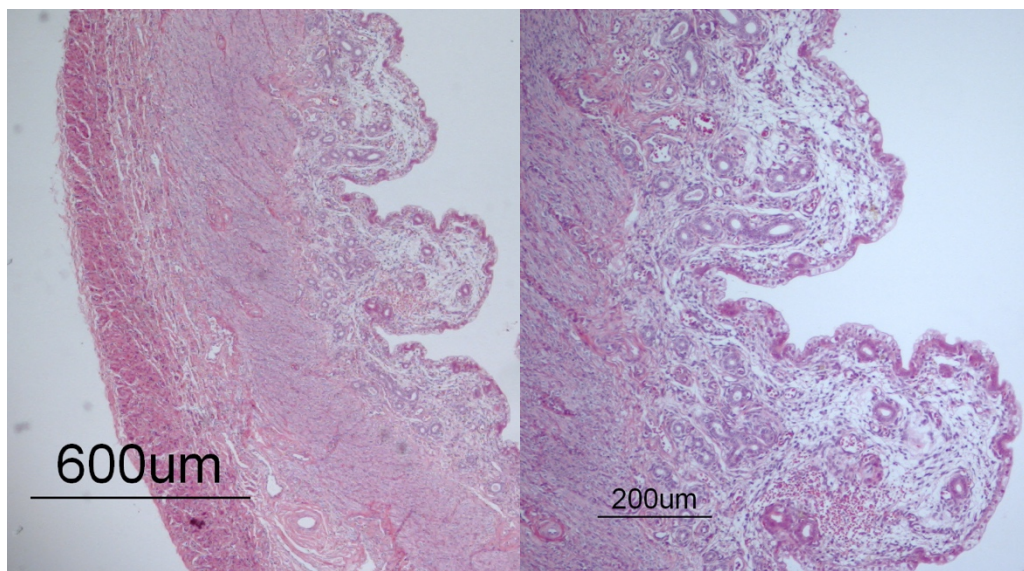
För att beskriva anatomi och fysiologi har främst facklitteratur använts i denna uppsats. Vid sökning efter tidigare forskning har sökmotorerna Pubmed, Web of Science och Primo använts. Sökorden har varit: pyometra AND (dog OR dogs OR bitch OR canine) AND (CEH OR cystic endometrial hyperplasia). Därefter har urvalet gjorts utifrån publiceringsår, relevans till syfte och frågeställning samt språk. Efter denna initiala sökning har fler källor inhämtats från litteraturhänvisningar från de studier som lästs, för att vidare kunna svara på uppsatsens frågeställning.

BAKGRUND

Anatomi – Tikens inre genitalier

Den icke dräktiga, vuxna tikens inre könsdelar utgörs av ovarium, tuba uterina, uterus, cervix och vagina. Uterus består av en kort kropp och två långa horn. Utseendet varierar beroende på var i brunstcykeln tiken befinner sig, tikens ålder och eventuell tidigare dräktighet. Uterusväggen består av tre skikt; insidan linjeras av ett muköst lager med körtlar som kallas endometrium. Yttersta lagret kallas perimetrium och består av en serös hinna som övergår i de ligament som håller uterus på plats i bukhålan. Mellan dessa finns myometrium som består av muskelceller i longitudinell och cirkulär form (König *et al.*, 2014). Kranialt om uterushornen sitter ovarierna. I dessa mognar oocyter och produceras även hormoner (Sjaastad *et al.*, 2010).

Cervix skiljer uterus från vagina och den yttre miljön. Cervix kan producera mucus och forma en plugg beroende på tikens fas i brunstcykeln (Sjaastad *et al.*, 2010; König *et al.*, 2014).



Figur 1 - Skikten i uterus. Den vänstra bilden visar (från vänster): perimetrium, myometrium och endometrium. Förstorad bild på endometrium till höger. Foto: Fredrik Södersten, 2017.

Fysiologi – Brunstcykeln

För att en dräktighet ska kunna inträffa mognar och frisätts oocyter cykliskt i tikens ovarium. Perioden från en ägglossning till nästa kallas för brunstcykeln och kontrolleras av hormoner utsöndrade av hypotalamus, främre hypofysen och ovarierna. Första löpet hos tikar brukar inträffa vid ca 8-10 månaders ålder (Sjaastad *et al.*, 2010).

Brunstcykeln delas in i olika faser beroende på vilket hormon som dominerar i kroppen. Proöstrus och östrus utgör den follikulära fasen och då är östrogen det dominerande hormonet. Metöstrus och diöstrus utgör den luteala fasen och infaller när progesteron är det dominerande hormonet. Östrogen och progesteron utsöndras från ovarierna under stimulering av hormoner från hypotalamus och hypofysen (Sjaastad *et al.*, 2010).

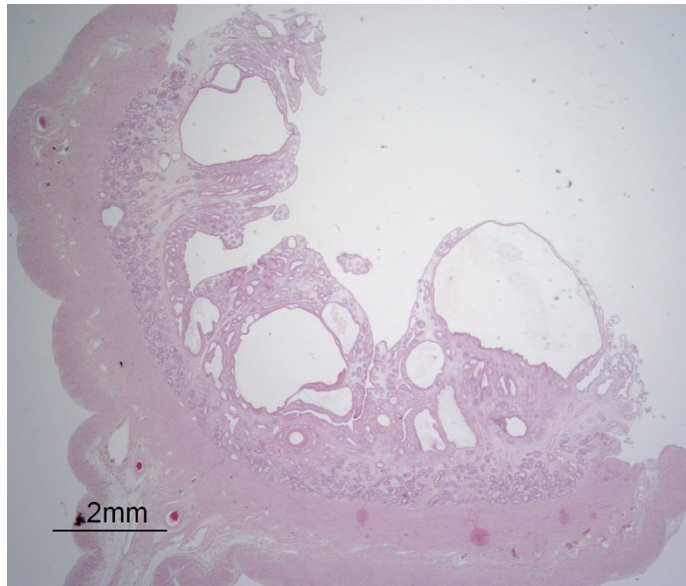
I den follikulära fasen mognar oocyter och kroppen förbereds för en eventuell befruktning. Under denna fas omvandlas primordialfolliklar till primär- och sekundärfolliklar. Follikelväggen består av granulosa- och thecaceller vilka tillsammans bildar östrogen. Östrus utgör den del av follikelfasen där tiken är redo för parning (Sjaastad *et al.*, 2010). Östroget dominerar under denna fas och har flera effekter på tiken. Tiken blir villig att para sig samtidigt som uterus får en gynnsam miljö för befruktade oocyter. Körtlarna i endometriet stimuleras och muskelaktiviteten i myometriet ökar för att kunna rensa bort döda spermier och eventuella mikroorganismer. Även blodflödet till de inre och yttre genitalierna ökar vilket kan orsaka en blödning. Cervix utsöndrar ett mer lättflytande mucus för att underlätta spermernas väg till oocyten (Hardy & Osbourne, 1974; Sjaastad *et al.*, 2014). Det sker även en ökad neutrofilmigration till uterus lumen vilket skapar en baktericid miljö (Hardy & Osbourne, 1974).

När follikeln med den mogna oocyten spruckit slutar den att tillverka östrogen. Resterna av follikeln omvandlas till en gulkropp (*corpus luteum*) och börjar istället utsöndra det dräktighetsbevarande hormonet progesteron. När progesteron dominerar övergår cykeln i den luteala fasen. Då hämmas myometriets aktivitet för att en dräktighet ska kunna fortgå samt ökar tillväxten av körtlar och deras sekretion för att skapa en gynnsam miljö för befruktade oocyter. Progesteron har även effekten att hindra nya folliklar från att utvecklas. Cervix bildar under denna fas en mucuspropp som ska skydda uterus från mikroorganismer och flera spermier (Sjaastad *et al.*, 2010). Progesteronet hämmar också uterus lymfocytproliferation vilket gör att uterus skydd är som lägst under lutealfasen (Schalfer & Foster, 2016). *Corpus luteum* tillverkar progesteron i ca en till två månader efter ägglossning, även om tiken inte blir dräktig. Efter lutealfasen går tikarna in i anöstrus, en tid mellan löpen utan reproduktiv aktivitet (Sjaastad *et al.*, 2014).

LITTERATURÖVERSIKT

Cystisk endometriehyperplasi – CEH

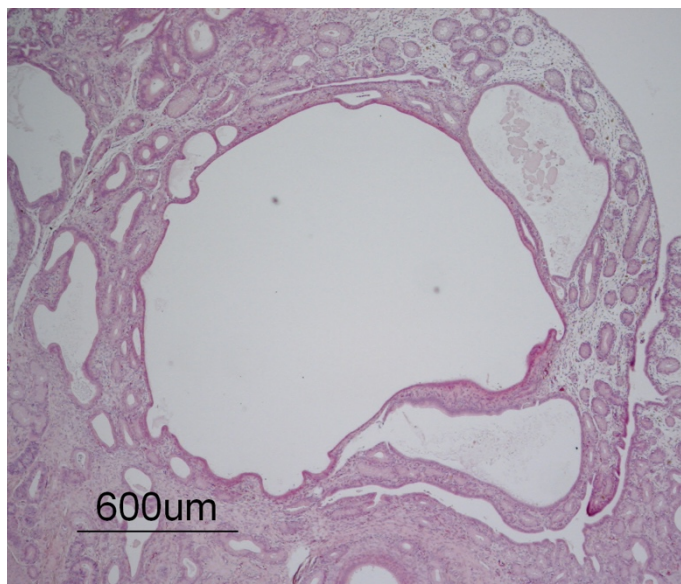
CEH är en vanlig lesion hos äldre tikar. Studier visar att uppåt 56 % av alla tikar under 7 år är drabbade och att prevalensen stiger med åldern (Moxon *et al.*, 2016). Uterus endometrium blir förtjockat (Cox, 1970; Gilbert, 1992) och får cystiskt dilaterade och ökat antal körtlar (Gilbert, 1992; Schlafer & Foster, 2016). Cystorna varierar i storlek och kan bli upp till 2 cm i diameter (Dow, 1958). Körtlarna får en ökad mucusutsöndring vilket kan leda till en ansamling av mucus i lumen (Cox, 1970).



Figur 2 - Uterus med CEH. Fredrik Södersten, 2017.

CEH utvecklas under lutealfasen.

Orsaker kan vara hormonell rubbning, subklinisk infektion eller trauma mot endometriet (Schlafer & Foster, 2016). Den vanligaste orsaken tros vara ett för stort svar på den upprepande progesteronutsöndringen som sker cykliskt. Detta kan leda till att CEH utvecklas över flera cykler (Dow, 1958). Östrogen tros bidra till detta genom att det uppreglerar antalet progesteronreceptorer i uterus. Då blir progesteronets fysiologiska effekter förstörade. Detta verkar bland annat ligga bakom den ökade mucusutsöndringen (Schlafer & Foster, 2016).

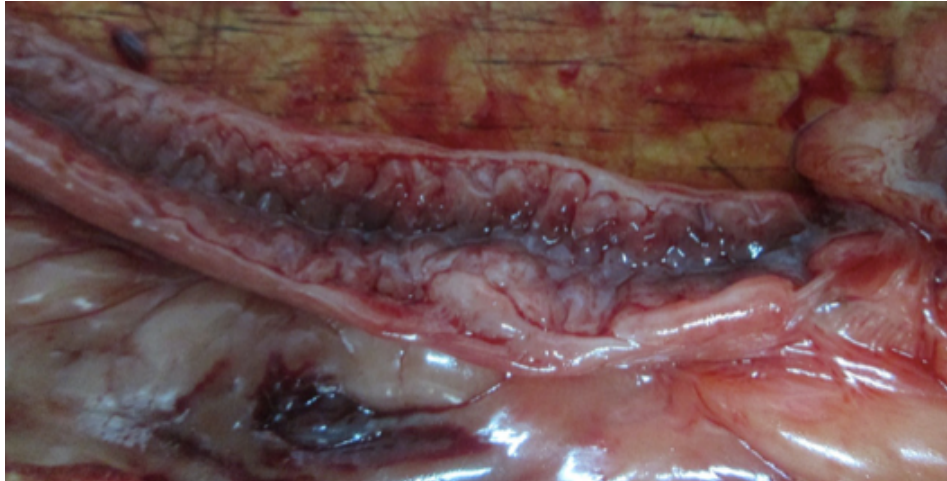


Figur 3 - CEH. Fredrik Södersten, 2017.

CEH förekommer vanligen utan symptom, men kan enligt studier av exempelvis England *et al.* (2012) orsaka infertilitet. Hos tikar med CEH som parades blev 55,7 % dräktiga jämfört med friska tikar där 90,9 % blev dräktiga. Englands *et al.* (2012) studie visade även att en samtida behandling med antibiotika höjde prevalensen för dräktighet hos CEH drabbade tikar till 92,8 %.

Mucusutsöndringen vid CEH kan leda till en ansamling i lumen och beroende på viskositeten leda till hydro- eller mucometra (Feldman & Nelsson, 2004). Dessa tillstånd leder sällan till några allvarliga symptom (Dow, 1958; Fransson *et al.*, 2004), men är cervix stängd och inget mucus kan rinna ut kan det leda till en utspänd uterus. Om uterus blir bakteriellt infekterad bildas istället var vilket utvecklas till en pyometra (Schlafer & Foster, 2016) och kan vara livshotande (Dow, 1958; Fransson *et al.*, 2004)

Att CEH predisponerar för pyometra tros bero på den onormalt höga progesteroneffekten i uterus vilket ger ett kraftigt försvagat försvar mot bakteriella infektioner (Hagman, 2014).



Figur 4 - CEH, makro. Johanna Appelgren och Malin Parming, 2012. (Enligt tillåtelse av Elisabeth Persson, inst f anatomi, fysiologi och biokemi, SLU).

Pyometra

Pyometra drabbar vanligen äldre tikar och ca 19 % av alla tikar utvecklar sjukdomen innan 10 års ålder (Jitpean *et al.*, 2012). Symptom ses några veckor efter östrus. De är ofta systemiska, som exempelvis kräkningar, polyuri, polydipsi, depression och/eller anorexi (Hardy & Osbourne, 1974; Schlafer & Foster, 2016). Om cervix inte är helt stängd kan det förekomma flytningar från vagina (Feldman & Nelsson, 2004).

Pyometra karaktäriseras av en bakteriell infektion i uterus endometrium som orsakar en produktion av var som fyller lumen. Hur allvarligt tillståndet blir beror till stor del på om cervix är dilaterad eller inte eftersom det avgör om var kan läcka ut via vagina. En stängd pyometra leder till en utspänd uterus där väggen blir känslig och kan rupturera (Gilbert, 1992; Schlafer & Foster, 2016). I uterusväggen kan ulcerationer och nekrotiska partier förekomma och mikroskopiskt ses ofta en endometriell hyperplasi och progestional proliferation (Schlafer & Foster, 2016). Orsaker till varför pyometra utvecklas är inte helt klarlagda, men faktorer som påverkar är tikens immunförsvar, hormoner och bakterier.

Under follikelfasen gör östrogen cervix mer dilaterad, vilket möjliggör för bakterier att ta sig in till uterus från vagina (Watts *et al.*, 1996). Pyometra utvecklas sedan under lutealfasen när progesteronet påverkan stänger cervix (vilket hindrar dränage), hämmar uterus försvar och skapar en gynnsam miljö för bakterierna i och med mucusutsöndringen (Gilbert, 1992; Schlafer & Foster, 2016). Då uterus är frisk kan den göra sig av med bakterier, vilket tyder på att ett

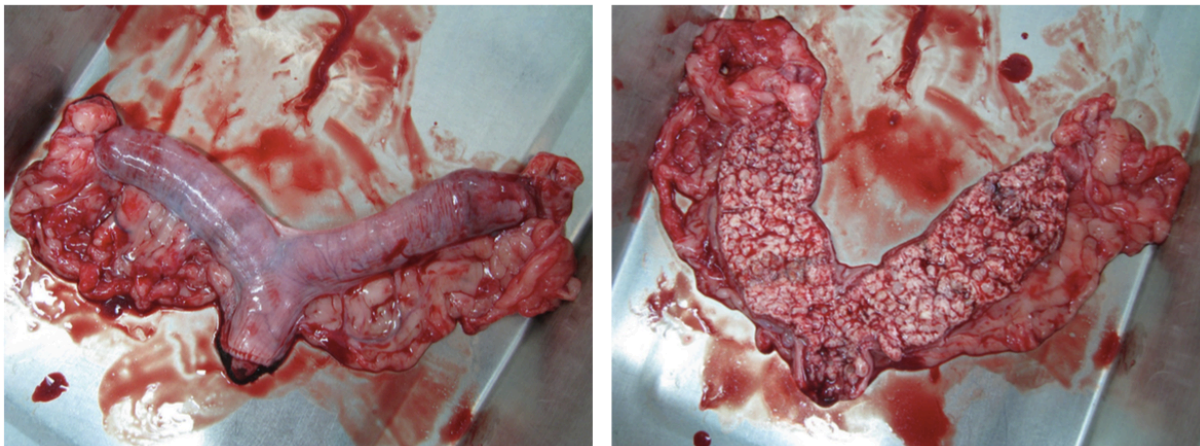
sänkt immunförsvar krävs för att pyometra ska utvecklas (Arora *et al.*, 2006). Eftersom ökad progesteroneffekt ofta ses vid utvecklandet av CEH tros denna kunna vara en orsak till pyometra (Dow, 1958).

En annan teori kring utvecklingen är studier som visat att en subklinisk infektion eller retning av endometriet kan orsaka liknande hyperplasi och hypertrofi som vid påverkan av progesteron. Då studierna fann att tecken på CEH inte fanns hos alla pyometra-drabbade tikar ansågs detta vara en möjlig förklaring (Verstegen *et al.*, 2008).

Sjukdomsförloppet varierar beroende på vilken bakterie som orsakar infektionen (Schlager & Foster, 2016). Den vanligaste bakterietypen vid pyometra är gramnegativa och *E. coli* är överrepresenterad (Fransson *et al.*, 1997). Oftast är det samma typ av *E. coli* som hittas i tikens normalflora vilket tyder på att infektionen är opportunistisk (Hagman & Kuhn, 2002). Studier har visat att *E. coli* har affinitet för progesteronprimat endotel (Sandholm, 1975).

Gramnegativa bakterier frisätter endotoxiner när de dör, och dör de i stora mängder kan de orsaka endotoxinemi. Då induceras en kaskad av pro-inflammatoriska reaktioner i kroppen och kan leda till endotoxisk chock med dödsfall som värsta utgång (Zachary, 2017). Detta har misstänkts vara bakgrunden till många av de extra-genitala symptom som pyometra för med sig (Gilbert, 1992). Dock har en annan studie visat att endotoxinnivåerna hos de flesta drabbade tikar inte var detekterbara (Fransson *et al.*, 1997).

En obehandlad pyometra kan i värsta fall rupturera och orsaka peritonit och endotoxisk chock vilket är livshotande (Hagman *et al.*, 2006; Smith, 2006). Vid pyometra utförs oftast en ovariehysterektomi (OHE) i kombination med antibiotikabehandling (Verstegen *et al.*, 2008).



Figur 5 - Uterus med pyometra, uterus öppnad till höger. Malin Parming och Johanna Appelgren, 2012. (Enligt tillåtelse av Elisabeth Persson, inst f anatomi, fysiologi och biokemi, SLU).

Indelningar

För att vidare reda ut relationen mellan CEH och pyometra presenteras två indelningar med olika fokus här.

Dows (1958) indelning i CEH-pyometra komplexet består av fyra grupper. Utgångspunkten är de histopatologiska fynden. I grupp ett delades tikar in som hade en okomplicerad form av CEH. Inga tikar var under 3 år, men hos tikarna över 5 år gamla var prevalensen 17%. De hade inga symptom på andra genitala sjukdomar (Dow, 1958).

I grupp två förekom CEH tillsammans med plasmainfiltration i endometriet, men utan histologiskt inflammatoriskt svar. Några milliliter mucus fanns i lumen och cervix var relaxerad vilket hade gett flytningar. Bakterier förekom i nästan alla fall. Tikarna var allmänpåverkade och befann sig i brunstcykeln några veckor efter östrus (Dow, 1958).

Alla tikar i grupp tre hade kliniska symptom. Varierande grad av CEH och akut inflammatorisk reaktion fanns i endometriet. Varfyllda abscesser och neutrofilinfiltration sågs histologiskt. Uterus varierade i storlek beroende på om cervix var öppen eller stängd. I lumen sågs var eller mucus. Ulcerationer och blödningar fanns i endometriet och kunde fortsätta till myometriet. Bakterier fanns i nästan alla fall och *E. coli* var vanligast förekommande. En tik i denna grupp dog av peritonit då perimetriet perforerades (Dow, 1958).

Grupp fyra utgjordes av tikarna som hade kronisk endometrit. Uterusväggarna var atrofiska eller förtjockade och få körtlar syntes. De som hade en stängd cervix var kraftigt påverkade med kräkningar, törst, depression m.m. De med öppen cervix hade flytningar. Bakterier sågs i de flesta fall (Dow, 1958).

Dows slutsatser var att CEH-pyometrakomplexet drabbar äldre tikar då endast 12 % av tikarna var under 6 år gamla. Då 78 % av tikarna aldrig valpat ansågs det vara en predisponerande faktor. Komplexet sågs i alla delar av brunstcykeln men alla kliniska fall befann sig i lutealfasen. Kvarstående *corpus luteum* fanns i många fall. Dow ansåg att den upprepande progesteronutsöndringen var en stor del av patogenesen (Dow, 1928).

De Bosschere *et al.* (2001) argumenterar i en studie för att CEH-pyometra komplexet borde delas upp i två separata grupper: CEH-mucometra (CEH-m) och endometrit-pyometra. Bland annat menar de att det inte finns några experimentella studier som visar att pyometra alltid utvecklas från CEH, och därför blir det missvisande att nämna dem inom samma komplex. De anser också att den kliniska bilden förbisågs i Dows komplex och har som mål med sin studie att skapa en indelning som tar både den histologiska och kliniska bilden i beräkning.

De tikar som delades in i CEH-m gruppen hade CEH i varierande grad men utan inflammatoriskt svar. Hos några få sågs atrofi av endometriet och nästa inga körtlar samtidigt som lumen var fylld med mucus. Dessa klassades som mucometra. Av tikarna som delades in i denna kategori hade 12 av 38 tikar kliniska symptom, resten var symptomfria.

I endometrit-pyometra gruppen sågs inflammatoriskt svar i endometriet och/eller var i lumen. Hos både endometrit och pyometra syntes neutrofiler, lymfocyter och plasmaceller samt

stromaproliferation. Hos pyometra fanns även makrofager och de inflammatoriska cellerna sågs i lumen, endometriet och myometriet. Enstaka ulcerationer, nekros, blödningar, abscesser i blockerade körtlar fanns och epitelet var också påverkat. Vissa av de tikar som visade kliniska symptom bedömdes som pyometra, men visades vara CEH-m efter utförd OHE (De Bosschere *et al.*, 2001).

Slutsatser studien drog var att både CEH-m och endometrit-pyometra utvecklas i metöstrus, och att sjukdomarna drabbar tikar i samma ålder (De Bosschere *et al.*, 2001).

Progesteron- och östrogenreceptorer

De Bosschere *et al.* (2002) har också studerat förekomsten av progesteron- och östrogenreceptorer i uterus hos tikar med CEH-m respektive endometrit-pyometra. Dessa två grupper samt en frisk kontrollgrupp behandlades exogent med progesteron och sedan analyserades förekomsten av receptorer. Resultatet visade att tikar med CEH-m hade fler östrogen- samt progesteronreceptorer än både kontrollgruppen och endometrit-pyometra gruppen men skillnaden var inte alltid signifikant. De såg också att tikar med endometrit-pyometra hade lägre antal östrogenreceptorer än både CEH-m och kontrollgruppen. Endometrit-pyometra gruppen hade också högre antal progesteronreceptorer jämfört med den friska kontrollgruppen men detta var inte alltid signifikant. Baserat på resultaten från denna studie motiverar De Bosschere *et al.* (2002) att dessa två grupper har tydliga skillnader i sin patogenes.

Akutfasproteiner och prostaglandinmetaboliter

Andra studier har sökt biomarkörer för att underlätta vid diagnosticering mellan en CEH-m som har fyllt uterus lumen med mucus och en pyometra som fyllt lumen med var. Bland annat har halten av akutfasproteinet C-reaktivt protein (CRP) mätts i blodet. Akutfasproteiner produceras av levern exempelvis vid en infektion (Sjaastad *et al.*, 2010). Enginler *et al.* (2014) studerade hur denna halt, samt andra blodmarkörer, skiljde sig åt hos tikar med CEH-m eller pyometra samt en frisk kontrollgrupp. Resultatet visade att CRP, totala mängden protein, ALP och vita blodkroppar var signifikant högre hos tikar med pyometra jämfört med CEM-m och frisk kontrollgrupp (Enginler *et al.*, 2014). Även Fransson *et al.* (2004) genomförde en studie för att söka markörer och mätte bland annat CRP. I studien ingick 64 hundar med misstänkt pyometra och efter OHE utförts konstaterades att misstanken stämde i 54 fall, och resten klassades som CEH-m. Dessa två grupper jämfördes med en frisk kontrollgrupp. Studien fann att halten CRP var signifikant högre hos pyometra. De konstaterade också att en kombination av att mäta CRP och bandneutrofilsförekomst gav en säkerhet på 97.7% sensitivitet och 75% specificitet (Fransson *et al.*, 2004).

Hagman *et al.* (2006) studerade om halten PGF2alfa metaboliter (PG-metaboliter) kunde användas för att differentiera en vätskefylld CEH-m från en pyometra. De fann signifikant skillnad med 98.3% sensitivitet och 80.0% specificitet. Detta undersökte även Engliner *et al.* (2014), men fann ingen signifikant skillnad i sin studie.

Blodflöde och storlek

Andra sätt att försöka differentiera en CEH-m från en pyometra har studerats. Veiga *et al.* (2017) studerade med ultraljud hur blodflöde och uterusstorlek skiljer dem åt. I studien ingick tikar med CEH-m respektive pyometra samt en frisk kontrollgrupp. De fann att tikarna med pyometra hade större uteruskropp samt att lumen i uterushornen var förstorad. Även uterusväggen var förtjockad. Peak systolic velocity (PSV) och diastolic blood velocity (EDV) mätt i uterusärtärerna var högre hos tikarna med pyometra jämfört med CEH-m och kontrollgruppen (Veiga *et al.*, 2017). Denna studie bekräftar liknande resultat som tidigare presenterats av exempelvis Batista *et al.* (2016).

DISKUSSION

Diskussionen tar upp följande teman: patogenesen hos CEH respektive Pyometra, samt likheter och skillnader utifrån de studier som presenterats. Det kommer även föras en diskussion kring en eventuell uppdelning av komplexet.

Cystisk endometriehyperplasi - CEH

Den hormonella faktorn i CEH:s utveckling finns det flera aspekter av. Dels att östrogen uppreglerar antalet progesteronreceptorer vilket ger ökad effekt utan att progesteronet ökar i mängd (Schlafer & Foster, 2016).

Det finns också studier som föreslår att östrogenreceptorerna i uterus inte nedregleras som de ska under lutealfasen. Detta medför att östrogen fortsätter stimulera uterus under den luteala fasen när progesteron har sin största effekt. Då verkar både östrogen och progesteron på uterus vilket ger ökad endometrietillväxt och mucusutsöndring vilket kan utvecklas till en CEH (De Bosschere *et al.*, 2001). Denna teori stöds av studien som De Bosschere *et al.* (2002) genomförde där förekomsten av receptorer sågs vara högre hos tikar med CEH-m jämfört med frisk kontroll och pyometra.

England *et al.* (2012) visade i sin studie hur uterus aktivitet varierar efter parning hos en frisk uterus och en CEH drabbad uterus. Normalt efter parning ökar uterus kontraktioner, ett ökat antal neutrofiler ses i uterus lumen och en vasodilatation av kärlen till uterus sker. Detta för att transportera bort döda spermier, bakterier och andra kontaminanter. Där sågs en stor skillnad i hur många procent av tikarna med CEH som blev dräktiga vid parning, beroende på om tikarna samtidigt behandlades med antibiotika jämfört med om de inte gjorde det. I delförsöket där dräktighet undersöktes ingick 17 tikar med CEH och 623 friska tikar. Raserna som representerades i CEH gruppen var golden retriever, schäfer, labrador & flatcoated retriever (England *et al.*, 2012). Detta kan vara en motivering till att det finns en subklinisk infektion vid utvecklingen av CEH. Flera studier presenterar att det inte finns någon bakteriell infektion hos CEH (Dow, 1958, De Bosschere *et al.*, 2001), vilket talar emot att antibiotika höjer prevalensen så mycket. Kanske har där funnits bakterier i ett tidigt stadie i utvecklingen som ej påverkat tiken och som sen inte funnits kvar när CEH upptäcks eller prover tagits. Eftersom CEH är symptomfri är det svårt att veta exakt när utvecklingen startar. Angående studiepopulationen vore en jämnare fördelning av djur i CEH gruppen och den friska kontrollgruppen att föredra.

Det är också endast större raser som finns med i CEH gruppen och vilka raser som ingick i kontrollgruppen framgår inte av studien.

Dessa hypoteser behöver studeras vidare, men utifrån denna uppsats behöver inte den ena hypotesen utesluta den andra.

Pyometra

Arora *et al.* (2006) visade i sin studie att ett sänkt immunförsvar i uterus krävs för att en infektion ska ske. Då CEH sänker immunförsvaret och ger en gynnsam miljö för bakterier motiverar detta att en pyometra kan utvecklas från CEH. Aroras *et al.* (2006) studie presenterar intressanta resultat men endast fem hundar (av samma ras) per delförsök användes, vilket kan ses som ett lågt antal. Samma individ användes till fler än ett delförsök, vilket de själva kommenterar kan ha påverkat resultatet.

Orsaken till de systemiska symptomen i pyometra tros bero på endotoxinemi efter bakteriedöd (Gilbert, 1992). Däremot såg Fransson *et al.* (1997) att endotoxinnivåerna i de drabbade tikarna som undersöktes i den studien inte hade detekterbara nivåer. Detta kan ha berott på att tikarna i studien endast var mildt till måttligt påverkade av sjukdomen. Också att endotoxinhalten kan vara väldigt svår att mäta.

En teori som presenterats om pyometras utveckling föreslog att en subklinisk bakterieinfektion eller retning av endometriet kunde initiera utvecklingen. Detta motiveras av att det finns fall av pyometra där inga tecken på CEH har hittats, samt att de flesta tikarna utvecklar CEH under sin livstid, men långt ifrån alla drabbas av pyometra. De ansåg att den allmänt vedertagna uppfattningen om att utvecklingen av pyometra beror på progesteronpåverkan i kombination med bakterier, inte helt kunnat bevisats. Den kan inte heller förklara alla fall av pyometra. (Verstegen *et al.*, 2008).

Likheter

Dow presenterar i sin studie hur den histologiska bilden liknade varandra hos de flesta delar av komplexet. CEH sågs i tre av de fyra grupperna (Dow, 1958). Detta håller även De Bosschere *et al.* (2001) med om, även om de argumenterar för en annan uppdelning. En annan likhet är att de båda drabbar uterus och har faktorer i patogenesen som är kopplade till brunstcykeln och dess hormoner. Dow påstod att progesteronet har stor effekt på utvecklingen av sjukdomarna, vilket gör att de i alla fall delvis har liknande patogenes (Dow, 1958). De Bosschere *et al.* (2001) såg att både CEH och pyometra utvecklas under lutealfasen i brunstcykeln. Många studier har visat att de båda tillstånden vanligen drabbar äldre tikar (Dow, 1958; De Bosschere *et al.*, 2001; Moxon *et al.*, 2016; Schlafer & Foster, 2016).

En annan likhet är att då pyometra kan utvecklas från CEH kan de till viss del dela patogenes (Dow, 1958; De Bosschere *et al.*, 2001). Dock är detta svårt att vara helt säker på eftersom det inte finns bevisat att en CEH alltid blir en pyometra och att det är svårt att följa utvecklingen från start då CEH ofta är subkliniskt.

En annan likhet som kan tolkas utifrån uppsatsen är att båda verkar kunna ha en subklinisk infektion som initierande faktor. I både Englands *et al.* (2012) studie som undersökte CEH och

dräktighet, samt studier som presenterats där inga tecken av CEH har funnits i fall av pyometra (Verstegen *et al.*, 2008). Kan en subklinisk infektion vara en orsak till att de båda utvecklas separat? Eller en initiator till CEH som senare utvecklas till en pyometra?

Skillnader

Den kliniska bilden hos en drabbad tik skiljer sig åt. Pyometra orsakar ofta systemiska reaktioner medan CEH inte behöver medföra några symptom alls. De Bosschere *et al.* (2001) delar upp komplexet utifrån en kombination av den histologiska och kliniska bilden. Denna studie visar att tikar drabbade av endometrit-pyometra alltid visade symptom. Gemensamt för dessa var att där fanns en inflammation. I CEH-m gruppen var de flesta fallen symptomfria. De Bosschere *et al.* (2001) drog slutsatser att endometrit-pyometra därmed var en klinisk sjukdom, till skillnad från CEH-m. Studien drog också slutsatsen att då de verkar utvecklas hos tikar i samma ålder i samma del av brunstcykeln finns ingen tydlig följd mellan dem. Om båda utvecklas samtidigt säger det emot att den ena utvecklas från den andra. Samtidigt tror andra forskare att CEH kan utvecklas över flera cykler (Dow, 1958). Då blir detta argumentet svårt att förstå eftersom CEH har visats kunna kvarstå från en brunstcykel till en annan samt att den ofta är subklinisk vilket gör att det är svårt att följa hela tidslinjen vid utvecklingen av sjukdomen.

En annan skillnad visade De Bosschere *et al.* (2002) gällande förekomsten av östrogen- och progesteronreceptorer hos CEH-m respektive endometrit-pyometra. Denna skillnad anser De Bosschere *et al.* (2002) är ett argument för att de båda sjukdomarna har skilda patogeneser. CEH-m visade sig ha fler av både östrogen- och progesteronreceptorerna. Detta skulle i så fall ge ett för högt svar i både follikel och lutealfasen. Detta fynd stämmer överens med många teorier som uppsatsen presenterat angående CEH:s utveckling. Hos en frisk uterus nedregleras östrogenreceptorer när progesteronhalten ökar, men i dessa fall av CEH-m verkar inte denna process ha fungerat. Endometrit-pyometra sågs ha fler progesteronreceptorer än kontrollgruppen och färre östrogenreceptorer än både CEH-m och kontroll. Detta skulle kunna vara anledningen till att progesteron har en stark påverkan i endometrit-pyometra fall där inte CEH-m går att finna. Eftersom progesteronreceptorerna är fler jämfört med den friska kontrollen tyder det på att uterus står under ett sämre immunförsvar än normalt i lutealfasen vilket skulle kunna bana väg för en bakterieinfektion. Att det finns färre östrogenreceptorer skulle kunna bero på att det skett en degenerativ process i uterus i samband med utvecklingen av endometrit-pyometra. Alla resultat i De Bosschere *et al.* (2002) var inte signifikanta.

Att halten biomarkörer som Engliner *et al.* (2014) och Fransson *et al.* (2004) presenterade var olika i CEH och pyometradrabbade tikar känns ganska rimligt. Vid en kraftig inflammation som endast finns vid pyometra kommer det att synas i blodet. Däremot har de studier som mätte PG-metaboliter som denna uppsats läst visat olika resultat. PGF2alfa utsöndras från uterus när den blir infekterad, vilket gör att dess metaboliter hamnar i blodet. Två studier har fått olika resultat vid mätningen av PG-metaboliter. Engliner *et al.* (2014) trodde att anledningen var att de hade olika antal tikar infekterade med *E. coli*. Engliner *et al.* (2014) hade färre tikar med *E. coli* jämfört med Hagman *et al.* (2006) i sin studie. Engliner *et al.* (2014) hade 13 raser representerade i sin försöksgrupp. 15 ingick i pyometragruppen, 10 i CEH-m och 10 utgjorde en frisk kontrollgrupp. De var alla privatägda.

Engliner *et al.* (2014) nämner i sin slutsats att för att detta test ska vara tillförlitligt krävs att ingen annan inflammatorisk sjukdom pågår i tiken. Kanske kan det faktum att hundarna var privatägda och studien litade på att ägarna hade koll på sin hunds sjukdomstillstånd vara en faktor som gör resultaten mindre tillförlitliga. Det var också ganska små studiegrupper, men bra att flera raser var representerade.

Detta visar att studier och provsvar kanske kommer variera beroende på hur påverkade tikarna i försöket är, vilken bakterie som infekterar dem samt att det är svårt att följa hela förloppet när det kommer till dessa sjukdomar. Därför att det också svårt att dra säkra slutsatser om dem.

Komplex eller inte

Många av de studier som presenteras i uppsatsen söker efter sätt att klinisk differentiera CEH från pyometra (Fransson *et al.*, 2004; Engliner *et al.*, 2014; Veiga *et al.*, 2016; Batista *et al.*, 2017). Idag är OHE den vanligaste behandlingen mot pyometra och detta skulle vara viktigt bland annat i de fall där djurägare har skäl till att inte operera sin hund (t.ex. ålder, andra sjukdomar osv). Flera studier (De Bosschere *et al.*, 2001; Fransson *et al.*, 2004) har fall där tikar med CEH-m innan operation har diagnostiserats som pyometra, men i efterhand inte visat sig vara det. Då kanske inte en operation är lika akut så att andra behandlingsmetoder kan vara alternativ. Att många studerar för att hitta skillnader mellan dem tyder på att en vilja att dela upp komplexet finns inom forskarkåren.

Det finns även flera skillnader mellan dem. Men då patogenserna inte är helt säkra är det svårt att använda detta som ett argument för att dela upp dem. Kanske visar det sig att patogeserna hänger ihop, bara att det är svårt att se sambandet när inte sjukdomsutvecklingen går att följa utan endast ögonblicksbilder ses. Då är det bra att de benämns som ett komplex eftersom man bör vara extra uppmärksam på hur sjukdomen utvecklas.

Ett annat argument till en uppdelning, eller ny indelning, är att studier ofta använder olika namn för samma tillstånd. Som läsare är det ofta svårt att veta vilket tillstånd som författaren syftar till. Detta försvårar läsningen när patogeneserna i sig redan är oklara.

Kanske vore det bästa att dela upp dem på ett sätt så att klinikerna kan ställa rätt diagnos på hunden som kommer in. Det finns tydliga kliniska skillnader vilka är dom som i slutändan har störst påverkan på den enskilda hunden.

Slutsats

Litteraturstudiens frågeställningar var: Hur ser relationen mellan CEH och pyometra ut? Och bör det ske en uppdelning av komplexet? Genom att separat presentera och diskutera CEH och pyometra, redovisa tidigare indelningar där sambandet mellan dem har studerats, visa resultat från och diskuterat studier som genomförts för att kunna skilja dem åt har denna studie bidragit till en ökad förståelse av sambandet samt visat på luckor i forskningsfältet.

Relationen mellan dem innebär både likheter och skillnader gällande flera områden så som histologisk och klinisk bild, faktorer i patogenesen och allvarlighetsgrad. En diskussion har förts kring komplexet och en eventuell uppdelning där åsikter gällande nyttan av en klinisk uppdelning har presenterats.

Det har blivit tydligt under arbetets gång att det kvarstår oklarheter kring dessa frågor och mer forskning kring patogeneserna var för sig krävs innan ett eventuellt samband kan fastställas eller uteslutas.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Agria Djurförsäkring (2010-12-14). *Tio vanligaste orsakerna till veterinärbesök*.
<https://www.agria.se/hund/artiklar/sjukdomar-och-skador/tio-vanligaste-orsakerna-till-veterinarbesok/> [2018-03-11]
- Arora, N., Sandford, J., Browning, G.F., Sandy, J.R. & Wright, P.J. (2006). A model for cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*, 66(6): 1530–1536.
- Batista, P.R., Gobello, C., Rube, A., Corrada, Y.A., Tórtora, M. & Blanco, P.G. (2016). Uterine blood flow evaluation in bitches suffering from cystic endometrial hyperplasia (CEH) and CEH-pyometra complex. *Theriogenology*, 85(7): 1258-1261.
- Cox, J.E. (1970). Progestagens in bitches: a review. *Journal of Small Animal Practice*, 11(12): 759–778.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Simoens, P. & Coryn, M. (2002). Estrogen-alpha and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. *Animal Reproduction Science*, 70: 251-259.
- De Bosschere, H., Ducatelle, R., Vermeirsch, H., Van Den Broeck, W. & Coryn, M. (2001). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch: Should the two entities be disconnected? *Theriogenology*, 55, 1509-1519.
- Dow, C. (1958). The cystic hyperplasia-pyometra complex in the bitch. *The Veterinary Record*, 70 (49):1102-1110.
- Enginler, So., Ateş, A., Diren Sığırcı, B., Sontaş, Bh., Sönmez, K., Karaçam, E., Ekici, H., Evkuran Dal, G., Gürel, A. (2014). Measurement of C-reactive protein and Prostaglandin F 2 α Metabolite Concentrations in Differentiation of Canine Pyometra and Cystic Endometrial Hyperplasia/Mucometra. *Reproduction in Domestic Animals*, 49(4): 641–647.
- England, G.C.W., Moxon R., & Freeman S.L. (2012). Delayed uterine fluid clearance and reduced uterine perfusion in bitches with endometrial hyperplasia and clinical management with postmating antibiotic. *Theriogenology*, 78(7): 1611–1617.
- Feldman, E. & Nelson, R. 2004. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3.rd ed. Philadelphia: Saunders, 852-854.
- Fransson, B.A., Karlstam, E., Bergstrom, A., Lagerstedt, A.-S., Park, J.S., Evans, M.A. & Ragle, C.A. (2004). C-reactive protein in the differentiation of pyometra from cystic endometrial hyperplasia/mucometra in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5): 391–399.
- Fransson, B., Lagerstedt, A.-S., Hellmen, E. & Jonsson, P. (1997). Bacteriological Findings, Blood Chemistry Profile and Plasma Endotoxin Levels in Bitches with Pyometra or other Uterine Diseases. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine*, 44(7): 417–426.
- Gilbert, R.O. (1992). Diagnosis and Treatment of Pyometra in Bitches and Queens. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 14: 777-783.
- Hagman, R. (2014). Diagnostic and Prognostic Markers for Uterine Diseases in Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 49: 16–20.

- Hagman, R., Kindahl, H., Fransson, B.A., Bergström, A., Ström Holst, B. & Lagerstedt, A.-S. (2006). Differentiation between pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra in bitches by prostaglandin F2 α metabolite analysis. *Theriogenology*, 66: 198–206.
- Hagman R., & Kühn, I. (2002). Escherichia coli strains isolated from the uterus and urinary bladder of bitches suffering from pyometra: Comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis. *Veterinary Microbiology*, 84(1): 143-153.
- Hardy, R.M. & Osborne, C.A. (1974), Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra uterine lesions. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 10(3): 245-268.
- Jitpean S., Hagman R., Ström Holst B., Höglund OV., Pettersson, A. & Egenvall, A. (2012). Breed Variations in the Incidence of Pyometra and Mammary Tumours in Swedish Dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, 47: 347-350.
- König, H.E., Plendl, J. & Liebich, H.-G. (2014) Female genital organs. I: König, H.E. & Liebich, H-G. (red) *Veterinary anatomy of domestic mammals: textbook and colour atlas*. 6h, rev., Stuttgart: New York, NY;: Schattauer, 429-449.
- Moxon, R., Whiteside, H. & England, G.C.W. (2016). Prevalence of ultrasound-determined cystic endometrial hyperplasia and the relationship with age in dogs. *Theriogenology*, 86(4): 976–980.
- Sandholm, M.; Vasenius, H. & Kivisto A-K. (1975). Pathogenesis of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 167: 1006-1010.
- Schlafer, D.H. & Foster, R.A. (2016) Female genital system. I: Maxie, G. (red). *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 3* (Sixth Edition). W.B. Saunders, 358-464.
- Sjaastad, Øystein V., Hove, K. & Sand, O. (2010). *Physiology of domestic animals* 2. ed., Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 684-714
- Smith, F. (2006). Canine pyometra. *Theriogenology*, 66(3): 610-612.
- Veiga, G. A., Miziara, R. H., Angrimani, D. S., Vannucchi, C. I., Papa, P. C., & Cogliati, B. (2017). Cystic endometrial hyperplasia-pyometra syndrome in bitches: Identification of hemodynamic, inflammatory, and cell proliferation changes. *Biology of Reproduction*, 96(1): 58-69.
- Verstegen, J., Dhaliwal, G., & Verstegen-Onclin K. (2008). Mucometra, cystic endometrial hyperplasia, and pyometra in the bitch: Advances in treatment and assessment of future reproductive success. *Theriogenology*, 70(3), 364-374.
- Watts, J., Wright, P. & Whithear, K. (1996). Uterine, cervical and vaginal microflora of the normal bitch throughout the reproductive cycle. *Journal of Small Animal Practice*, 37(2), 54-60.
- Zachary, J. (2017). Mechanisms of Microbial Infections. I: Zachary, J. (red) *Pathologic basis of veterinary disease* (Sixth ed.): 132-241.